

Chronische Gallengangsentzündung hängt mit Pfeifferschem Drüsenfieber zusammen

Forschungsteam des Exzellenzclusters PMI zeigt, dass das Immunsystem bei primär sklerosierender Cholangitis verstärkt auf das Epstein-Barr-Virus reagiert./ Publikation in Nature Medicine

Primär sklerosierende Cholangitis (PSC) ist eine chronisch-entzündliche Erkrankung der Gallengänge, bei der anhaltende Entzündungen in Kombination mit einer Vernarbung des Gewebes (Fibrose) zu einer Verengung der Gallengänge und schließlich zum Leberversagen führen. Für PSC gibt es bislang keine Heilung, in fortgeschrittenen Stadien stellt eine Lebertransplantation die einzige Behandlungsmöglichkeit dar. Obwohl es sich um eine seltene Erkrankung handelt, ist PSC in Nordeuropa und den USA für 10-15 % aller Lebertransplantationen verantwortlich. Die Belastung für die Betroffenen sowie die Gesundheitskosten sind hoch. 60-80 Prozent der PSC-Erkrankten leiden außerdem unter einer chronisch-entzündlichen Darmerkrankung. Die Ursachen für PSC sind bislang weitgehend unbekannt, doch werden zunehmend genetische Veranlagungen und fehlregulierte Immunreaktionen als mögliche Auslöser identifiziert.

Nun haben Forschende des Exzellenzclusters „Precision Medicine in Chronic Inflammation“ (PMI) in Kiel gezeigt, dass bei Menschen mit PSC eine verstärkte Immunantwort gegen das Epstein-Barr-Virus (EBV) vorliegt. Dies deutet auf einen möglichen Zusammenhang zwischen einer Reaktivierung des EBV und der Entstehung der Erkrankung hin. Ihre Ergebnisse haben sie jetzt im renommierten Fachmagazin Nature Medicine veröffentlicht.

Umfassende molekulare und statistische Analysen zeigen einen Zusammenhang

Die Forschenden haben dazu das Immunsystem bei Personen mit PSC und gesunden Probanden genau untersucht. Dabei konzentrierten sie sich sowohl auf T-Zellen als auch auf B-Zellen, beides wichtige Zellen des menschlichen Immunsystems. T-Zellen haben auf ihrer Oberfläche hochspezifische Rezeptoren, so genannte T-Zell-Rezeptoren (TCR). Diese erkennen bestimmte Strukturen von Krankheitserregern, die von einer Gruppe von Proteinen, den sogenannten humanen Leukozytenantigenen (HLAs), präsentiert werden. Die Gesamtheit der einzigartigen TCRs in einer Probe wird als T-Zell-Repertoire bezeichnet.

Mithilfe moderner Sequenzierungstechnologien analysierte das Team Blutproben von über 500 Personen mit PSC und mehr als 900 gesunden Kontrollpersonen, um T-Zell-Rezeptoren zu identifizieren, die bei PSC-Betroffenen vermehrt vorkommen. Dabei stellten sie fest, dass bestimmte Rezeptoren bei Personen mit PSC häufiger auftreten als bei gesunden Kontrollpersonen. Allein aus den Sequenzen lässt sich jedoch nicht ableiten, welche Krankheitserreger von diesen Rezeptoren erkannt werden. Um dies herauszufinden, verglichen die Forschenden die Sequenzen mit spezialisierten Datenbanken, die Informationen aus früheren Studien darüber enthalten, welche TCRs welche Krankheitserreger erkennen.

„Wir haben herausgefunden, dass die Gruppe der T-Zell-Rezeptoren, die wir bei Personen mit PSC häufiger gefunden haben – und somit eindeutig mit der Krankheit in Verbindung gebracht werden können –, mehrere TCRs enthält, die an verschiedene Proteine des Epstein-Barr-Virus (EBV) binden“,

erklärt Dr. Hesham ElAbd, Erstautor der Studie und Postdoc am Institut für Klinische Molekularbiologie (IKMB) der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel (CAU) und des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein (UKSH), Campus Kiel. „Das deutet auf einen möglichen Zusammenhang zwischen der verstärkten Immunantwort auf EBV und der Entstehung von PSC hin“, so ElAbd weiter.

Zusammenhang auch auf B-Zell-Ebene bestätigt

„Wir wollten ganz sichergehen, dass die beobachteten Effekte wirklich richtig und belastbar sind. Daher haben wir uns nicht nur die T-Zellen, sondern auch B-Zellen angesehen“, erklärt ElAbd. B-Zellen produzieren Antikörper, die im Blut zirkulieren und ähnlich wie die T-Zellen mit ihren Rezeptoren ebenfalls spezifisch Teile von Krankheitserregern erkennen, binden und so Immunantworten gegen diese Erreger initiieren. Die Zusammensetzung aller Antikörper im Blut eines Menschen kann Hinweise darauf geben, mit welchen Krankheitserregern das Immunsystem bereits in Kontakt getreten ist und welche Infektionen akut vorliegen.

Das Forschungsteam verwendete eine Hochdurchsatz-Methode zur Bestimmung der antigenerkennenden Eigenschaften von Antikörpern – das sogenannte Phagen-Immunpräzipitations-Sequenzieren (PhIP-Seq) – um die Antikörperspezifität, also das Antikörperrepertoire, von Personen mit PSC und passenden gesunden Kontrollpersonen zu analysieren. Auf diese Weise beobachteten die Forschenden auch auf der B-Zellebene bei Personen mit PSC eine stärkere Immunantwort auf mehrere EBV-Antigene im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen.

Eppstein-Barr-Virus ist bei PSC reaktiviert

Mehr als 95% der Bevölkerung ist mit dem Epstein-Barr-Virus (EBV) infiziert. Bei manchen Menschen führt die Erstinfektion zu einer infektiösen Mononukleose, bekannt als Pfeiffersches Drüsenfieber. Bei den meisten verläuft sie jedoch ohne Symptome. Anschließend verbleibt das Virus inaktiv im Körper und geht in die sogenannte Latenzphase über. EBV wechselt mit der Zeit zwischen einer lytischen – das heißt aktiven – und einer latenten Phase ab, wobei das Wiederauftreten aus dem latenten in den lytischen Zustand als EBV-Reaktivierung bezeichnet wird.

„Das Immunsystem greift in der lytischen Phase andere EBV-Proteine an als in der Latenzphase. Unsere Analysen haben gezeigt, dass sich das Virus bei Personen mit PSC in einem reaktivierten Zustand befindet. Diese Reaktivierung scheint bei der Entwicklung der PSC eine Rolle zu spielen, ähnlich wie bei anderen chronischen Entzündungskrankheiten“, erklärt ElAbd. Frühere Studien haben gezeigt, dass die EBV-Reaktivierung auch mit anderen Autoimmun- und immunvermittelten Entzündungskrankheiten wie rheumatoider Arthritis, Multipler Sklerose und Lupus in Verbindung steht.

Die Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler bestätigten ihre Ergebnisse auch durch die Analyse amerikanischer Gesundheitsdaten von über 116 Millionen Personen. Auch die epidemiologischen Daten zeigten einen Zusammenhang zwischen Pfeifferschem Drüsenfieber und der Entwicklung von PSC.

„Die vorliegenden Ergebnisse zeigen den Zusammenhang zwischen dem Virus und PSC, aber sie lassen bisher noch keinen kausalen Zusammenhang herstellen. Dazu bedarf es weiterer Untersuchungen“, betont Professor Andre Franke, Seniorautor der Studie und Direktor des IKMB. „Falls ein kausaler Zusammenhang besteht, ist es außerdem wichtig zu verstehen, wie das Epstein-Barr-Virus die Entstehung von PSC beeinflusst“, so Franke weiter. Das müssen nun weitere Studien zeigen. „Auch bleibt die Frage offen, warum manche Menschen, die das Epstein-Barr-Virus in sich tragen, PSC entwickeln, während die meisten Menschen das trotz Virus nicht tun. Hier müssen

weitere Faktoren eine Rolle spielen, wie etwa die Gene und die Umwelt“, so Franke weiter. Das Forschungsteam konnte bereits erste Hinweise darauf finden, dass Personen, die nach einer EBV-Infektion eine PSC oder Multiple Sklerose entwickeln, später im Leben als der Durchschnitt Pfeiffersches Drüsenfieber bekommen haben, d.h. eine frühe Infektion scheint von Vorteil für den Menschen zu sein.

Die Studie wurde in Zusammenarbeit mit Forschungsteams des Osloer Universitätsspiitals Rikshospitalet, der Medizinischen Universität Wien, des Universitätsspiitals Basel, und der Universität Basel sowie dem Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf durchgeführt.

Der Exzellenzcluster „Präzisionsmedizin für chronische Entzündungserkrankungen/Precision Medicine in Chronic Inflammation“ (PMI) wird von 2019 bis 2025 durch die Exzellenzstrategie des Bundes und der Länder gefördert (ExStra). Er folgt auf den Cluster Entzündungsforschung „Inflammation at Interfaces“, der bereits in zwei Förderperioden der Exzellenzinitiative (2007-2018) erfolgreich war. An dem Verbund sind rund 400 Mitglieder in acht Trägereinrichtungen an vier Standorten beteiligt: Kiel (Christian-Albrechts-Universität zu Kiel, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Muthesius Kunsthochschule, Institut für Weltwirtschaft und Leibniz-Institut für die Pädagogik der Naturwissenschaften und Mathematik), Lübeck (Universität zu Lübeck, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein), Plön (Max-Planck-Institut für Evolutionsbiologie) und Borstel (Forschungszentrum Borstel – Leibniz Lungenzentrum).

Ziel ist es, die vielfältigen Forschungsansätze zu chronisch entzündlichen Erkrankungen von Barriereorganen in ihrer Interdisziplinarität verstärkt in die Krankenversorgung zu übertragen und die Erfüllung bisher unbefriedigter Bedürfnisse von Erkrankten voranzutreiben. Drei Punkte sind im Zusammenhang mit einer erfolgreichen Behandlung wichtig und stehen daher im Zentrum der Forschung von PMI: die Früherkennung von chronisch entzündlichen Krankheiten, die Vorhersage von Krankheitsverlauf und Komplikationen und die Vorhersage des individuellen Therapieansprechens.

Originalpublikation:

ElAbd, H., Pesesky, M. et al.: T and B cell responses against Epstein-Barr virus in primary sclerosing cholangitis. Nat Med (2025). <https://doi.org/10.1038/s41591-025-03692-w>